

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-305940  
(43)Date of publication of application : 01.11.1994

(51)Int.Cl.

A61K 7/06  
// A61K 7/13

(21)Application number : 05-117583

(71)Applicant : LION CORP

(22)Date of filing : 22.04.1993

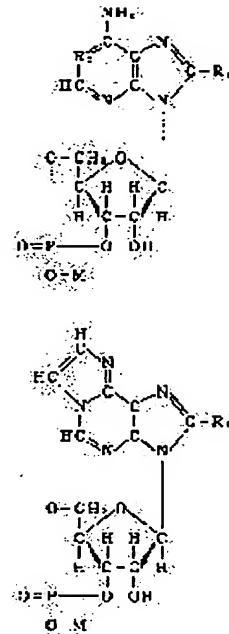
(72)Inventor : YOSHINO TERUHIKO  
MIO KAZUHIRO  
SUMIYA HARUO

## (54) COMPOSITION FOR HAIR

### (57)Abstract:

**PURPOSE:** To provide a composition capable of multiplying and activating the melanocyte of hair roots and stimulating the production of melanin to prevent and improve gray hair, and used for hair.

**CONSTITUTION:** A composition for hair is characterized by containing (A) at least a compound selected from an adenosine 3',5'-cyclic phosphoric acid compound of formula I or II [R1 is H, halogen, S-containing group, O-containing group, 1-12C alkylamino; R2 is N, 1-12C N-alkyl; M is H, salt-forming cation; but the case wherein the R1 and R2 are H and N, respectively, is excluded in the compound of formula I], forskolin and its derivatives, and (B) at least a compound selected from pantothenic acid, its salts, pantothenic acid derivatives and their salts preferably in an A:B weight ratio of (0.01-2):(0.01-5). The tyrosinase activity-stimulating function of the melanocyte of the ingredient A and the excellent cell multiplication function of the ingredient B for its follicular melanocyte synergistically act to exhibit excellent white hair-preventing and improving effects.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-305940

(43)公開日 平成6年(1994)11月1日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
A 6 1 K 7/06		8615-4C		
// A 6 1 K 7/13		8615-4C		

審査請求 未請求 請求項の数1 FD (全19頁)

(21)出願番号	特願平5-117583	(71)出願人	000006769 ライオン株式会社 東京都墨田区本所1丁目3番7号
(22)出願日	平成5年(1993)4月22日	(72)発明者	吉野 輝彦 東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内
		(72)発明者	三尾 和弘 東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内
		(72)発明者	角谷 治夫 東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内

(54)【発明の名称】 毛髪用組成物

(57)【要約】

【目的】 毛根のメラノサイトを増殖および活性化することにより、白髪防止・改善効果を一層高めた毛髪用組成物を提供する。

【構成】 [A] アデノシン3', 5'-環状一リン酸化合物、フォルスコリンまたはその誘導体から選ばれるメラノサイトのチロシナーゼ活性促進物質、および

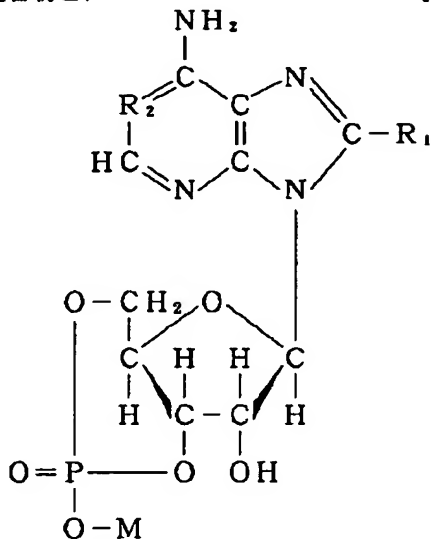
[B] パントテン酸またはその誘導体から選ばれる毛包部のメラノサイト増殖促進物質とを含有し、相乗効果を有する毛髪用組成物を提供する。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 (A) 下記一般式〔I〕または〔II〕で示されるアデノシン3', 5'-環状リン酸化合物、  
 フォルスコリンまたはその誘導体からなる群の中から選ばれる少なくとも1種の化合物と、

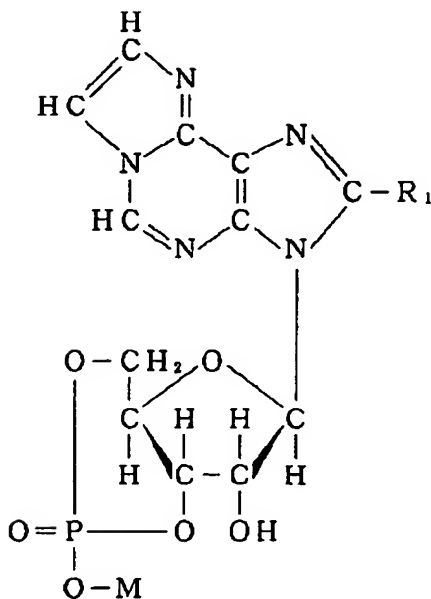
(B) パントテン酸およびその塩またはパントテン酸の誘導体およびそれらの塩からなる群の中から選ばれる少なくとも1種の化合物とを含有することを特徴とする毛髪用組成物。

【化1】



.....〔I〕

【化2】



.....〔II〕

(式〔I〕、〔II〕中、 $R_1$  は、水素、ハロゲン、S含有基、O含有基または炭素数1~12のアルキルアミノ基であり、 $R_2$  は、窒素または炭素数1~12のN-アルキル基であり、Mは、水素または塩形成カチオンを示す。なお、式〔I〕において、同時に $R_1$  が水素、 $R_2$  が窒素となることはない。)

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、頭皮に外用することにより毛根のメラノサイトを増殖・活性化し、メラニン生成を促進して白髪を防止・改善することが出来る毛髪用

組成物に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 白髪は、加齢に伴う老化現象のひとつであり、美容上の観点から、これを改善する手段として従来染毛剤が用いられてきた。しかしながら、使用上の操作の煩わしさ、頭皮に対するかぶれ発生等の点で問題があり、必ずしも使用者の満足が得られるものではなかった。

【0003】 従って、白髪そのものの発生を本質的に防止ないし改善する毛髪用製剤の開発が望まれていた。

【0004】 上記要望に対して、既にいくつかの提案、

例えば特開昭60-174705号、同61-165310号、同62-45527号、同62-63509号、同62-63510号、特開平1-207226号がある。しかしながら、これらは有効性、有効成分の安定性、安全性等の点で問題があり実用上満足するものではなかった。

【0005】既に本発明者らは、生体の各組織・細胞に微量存在し、種々の調節機能・生理作用を有する特定核酸関連物質および植物起源の特定のジテルペノイド物質およびそれらの誘導体を化粧品基剤に含有させると上記問題点を有効に解決できるとの知見に基づく発明を完成させている（特開昭63-183518号、同64-25712号、同64-79107号、特開平1-316308号）。

【0006】しかしながら、種々のタイプの白髪に対して効果が十分であるとはいえなかった。さらにメラニン生産量を増大させる試みとして、ケラチノサイト培養生成物と線維芽細胞成長因子あるいは環状核酸化合物とを併用する方法（特表平2-501443号）、また細胞内cAMPの増加剤とプロテインキナーゼCの阻害剤とを併用する方法（特開平4-124122号）が提案されている。

【0007】しかしながら、これらは有効性、有効成分の安定性、実用性等の点で問題があり、満足するものではなかった。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明は、頭

皮に外用することにより、従来に比べて格段に優れた白髪防止効果または改善効果を発揮できる毛髪用組成物を提供することを目的とする。

【0009】

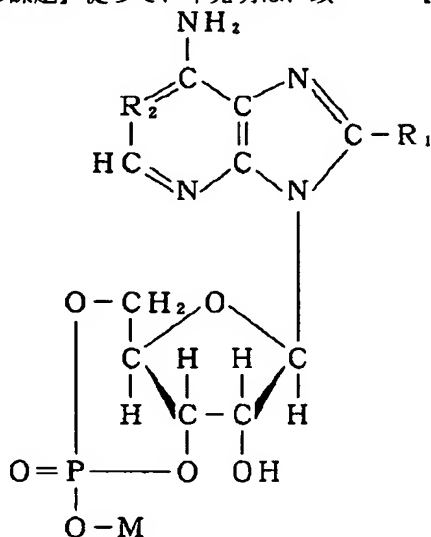
【課題を解決するための手段】本発明は、パントテン酸およびその塩またはパントテン酸の誘導体およびそれらの塩からなる群の中から選ばれる少なくとも1種の化合物が、毛包部のメラノサイトを効果的に増殖させるという新たな知見に基づき、すでに外用により白髪防止、改善効果を発揮する事が知られている特定の核酸関連物質（特開平1-316308号）または特定のジテルペノイド物質（特開昭64-79107号）のメラノサイトのチロシナーゼ活性を促進する物質を前記特定の物質と共に用いると、相乗的な白髪防止、改善効果が発揮され、上記課題を有効に解決できるとの知見に基づいてなされたものである。

【0010】すなわち本発明は、〔A〕下記一般式

〔I〕または〔II〕で示されるアデノシン3', 5'-環状一リン酸（以下、cAMPと略す。）化合物、フォルスコリンまたはその誘導体からなる群の中から選ばれる少なくとも1種の化合物と、〔B〕パントテン酸およびその塩またはパントテン酸の誘導体およびそれらの塩からなる群の中から選ばれる少なくとも1種の化合物とを含有することを特徴とする毛髪用組成物を提供するものである。

【0011】

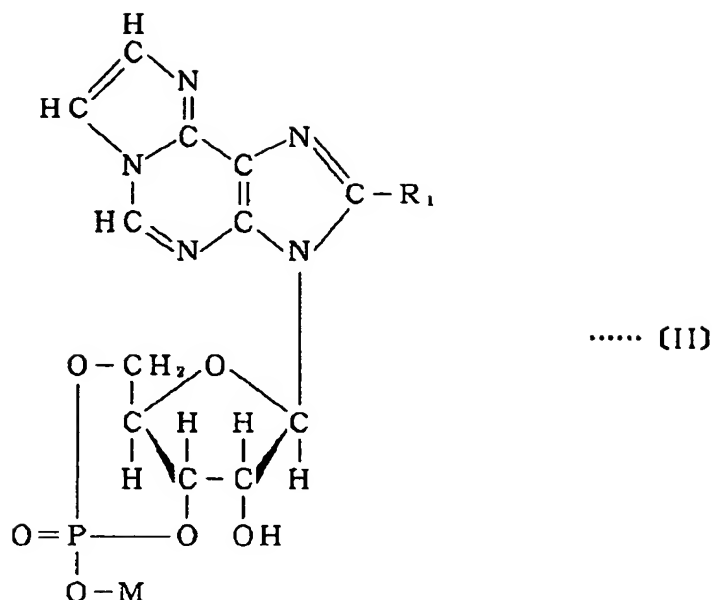
〔化3〕



.....〔I〕

【0012】

〔化4〕



【0013】(式〔I〕、〔II〕中、 $R_1$ は、水素、臭素、沃素、塩素、弗素等のハロゲン、メルカプト基、炭素数1～8のアルキルチオ基やヒドロキシアルキルチオ基、フェニルチオ基、塩化または臭化などのハロゲン化フェニルチオ基、ヒドロキシフェニルチオ基、アルキル基の炭素数が1～6のアルキルフェニルチオ基、アルコキシ基の炭素数が1～6のアルコキシフェニルチオ基、ベンジルチオ基、フェネチルチオ基などのアルキレン基の炭素数が1～6のフェニルアルキレンチオ基等の芳香族チオ基等のS含有基、水酸基、炭素数1～8の-O-アルキル基、-O-フェニル基、アルキレン基の炭素数が1～6のフェニルアルキレンオキシ基等のO含有基または炭素数1～12、好ましくは1～8のアルキルアミノ基であり、 $R_2$ は窒素または炭素数1～12、好ましくは1～8のN-アルキル基であり、Mは、水素、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム等のアルカリ土類金属、トリメチルアンモニウム基、トリエチルアンモニウム基、トリブチルアンモニウム基等の有機アンモニウム基、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジエチルエタノールアミン、ジメチルエタノールアミン、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール、2-アミノ-2-メチル-1, 3-プロパンジオールなどのアルカノールアミン基等の塩形成カチオンを示す。

【0014】なお、式〔I〕において、同時に $R_1$ が水素、 $R_2$ が窒素となることはない。式〔I〕、〔II〕に

おいて、 $R_1$ 、 $R_2$ がアルキル基を含む場合、飽和でも不飽和でもよく、直鎖でも分岐鎖を有していてもよい。さらにハロゲン、アミノ基、ニトロ基、カルボキシ基、水酸基等の置換基があってもよく、芳香族環を含んでいてもよい。また二塩基酸由来のアシル基でもよい。 $R_2$ がN-アルキル基の場合対アニオンとして沃素か塩素などのハロゲンアニオンがあげられる。また、pHにより分子内リン酸基と対イオンを形成することがある。

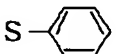
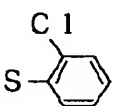
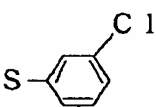
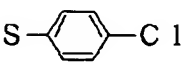
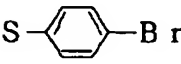
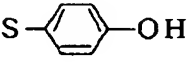
【0015】なお、式〔I〕、〔II〕において、 $R_1$ は水酸基または-O-アルキル基である場合が、皮膚刺激性、かぶれ発生等の副作用の点で影響が極めて少なく、最も好ましい。

【0016】一般式〔I〕または〔II〕で示される化合物としては、具体的には表-1（一般式〔I〕の化合物）及び表-2（一般式〔II〕の化合物）に示す化合物と、Mがナトリウム塩の代わりに水素、またナトリウム塩以外の塩として、カリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、トリエチルアンモニウム塩、トリブチルアンモニウム塩等の有機アンモニウム塩、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール塩、2-アミノ-2-メチル-1, 3-プロパンジオール塩等の1種または2種以上の混合物が例示される。

【0017】

【表1】

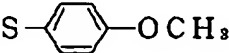
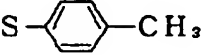
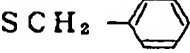
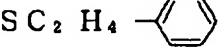
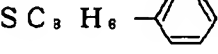
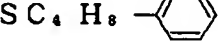
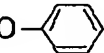
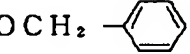
表 - 1

No.	式	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	M
1	(I)	Br	N	Na
2		I	N	Na
3		Cl	N	Na
4		F	N	Na
5		SH	N	Na
6		SCH <sub>3</sub>	N	Na
7		SC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N	Na
8		SC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	N	Na
9		SC <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	N	Na
10		SC <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	N	Na
11		SC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OH	N	Na
12			N	Na
13			N	Na
14			N	Na
15			N	Na
16			N	Na
17			N	Na

【0018】

【表2】







表 - 1 (続き)

No.	式	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	M
18	(I)		N	Na
19			N	Na
20			N	Na
21			N	Na
22			N	Na
23			N	Na
24		OH	N	Na
25		OCH <sub>3</sub>	N	Na
26		OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N	Na
27		OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	N	Na
28		OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	N	Na
29		OC <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	N	Na
30		OC <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	N	Na
31			N	Na
32			N	Na

【0019】

【表3】

表 - 1 (続き)



No.	式	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	M
33	(1)	NHCH <sub>3</sub>	N	Na
34		NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N	Na
35		NHC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	N	Na
36		NHC <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	N	Na
37		H	N <sup>+</sup> CH <sub>3</sub>	Na
38		H	N <sup>+</sup> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Na
39		H	N <sup>+</sup> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Na
40		H	N <sup>+</sup> C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	Na
41		H	N <sup>+</sup> 	Na
42		H	N <sup>+</sup> CH <sub>2</sub> 	Na
43		Cl	N <sup>+</sup> CH <sub>3</sub>	Na
44		SC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	N <sup>+</sup> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Na
45		S  Cl	N <sup>+</sup> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Na
46		SCH <sub>2</sub> 	N <sup>+</sup> C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	Na
47		OH	N <sup>+</sup> 	Na
48		OCH <sub>3</sub>	N <sup>+</sup> CH <sub>2</sub> 	Na
49		NHC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	N <sup>+</sup> CH <sub>3</sub>	Na

[0020]

[表4]



表 - 2

No.		R <sub>1</sub>	M
50		H	Na
51		Cl	Na
52		SC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Na
53		S-  -Cl	Na
54		SCH <sub>2</sub> - 	Na
55		OH	Na
56		OCH <sub>3</sub>	Na
57		NHC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Na

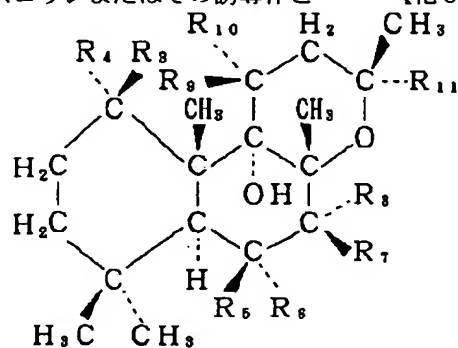
【0021】上記、本発明のcAMP化合物は、工業的に発酵法または合成法で得られるcAMPを出発物質として化学合成により製造することが可能である。

【0022】また、フォルスコリンまたはその誘導体と

しては、下記一般式〔III〕で表される化合物を用いるのが好ましい。

【0023】

【化5】



(III)

【0024】(式中、R<sub>3</sub>～R<sub>10</sub>は、水素、酸素、水酸基、アミノ基、炭素数1～25、好ましくは1～19のーOーアシル基、炭素数1～25、好ましくは1～19のアシル基、炭素数1～25、好ましくは1～19のーOーアルキル基、炭素数1～25、好ましくは1～19のアルキル基、ジエチルアミノメチル基またはトルエンスルホニル基であり、酸素の場合には、炭素との間に2重結合を形成する。このうち、R<sub>3</sub>またはR<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>またはR<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>またはR<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>またはR<sub>10</sub>のいずれか一方が酸素の場合には他方に上記原子または基が導入されることなく炭素との間に2重結合を形成したものがよい。また、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>としては酸素またはR<sub>9</sub>が水酸基でR<sub>10</sub>が水素の場合がより好ましい。R<sub>11</sub>は、水素、炭素数2～25、好ましくは2～19のアルケニル基、炭

素数1～25、好ましくは1～19のアルキル基、炭素数1～25、好ましくは1～19のジアルキルアミノヒドロキシエチル基、アルデヒド基、またはエポキシ基を示す。なお、アシル基、アルキル基にはハロゲン等の置換基があっても良い。

【0025】また、R<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>と9位の水酸基、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>とR<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>の間で炭酸塩またはスルホン酸塩を形成させてもよい。) 上記一般式〔III〕で表される化合物には、フォルスコリン(化学名: 7β-アセトキシ-8, 13-エポキシ-1α, 6β, 9α-トリヒドロキシラブド-14-エン-11-オン、式中R<sub>3</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>8</sub>が水素、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>が水酸基、R<sub>7</sub>がアセトキシ基、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>はいずれかに酸素が1原子入って2重結合を形成する。R<sub>11</sub>がビニル基の化合物)、その特定の

誘導体及びそれらの塩が含まれる。また、本発明で用いるフォルスコリンは、コレウス・フォルスコリ (*Coleus forskohlii*) 等のシソ科植物の根の抽出物から分離、精製され、構造決定された物質であり、血圧降下作用、筋収縮力増強作用等の生理作用を有することから最近注目されている。製造法としては、上記植物の根の抽出物から分離、精製する方法の他、中間体から合成法で得ることも可能であり、既に生化学試薬として市販されている。

【0026】本発明では、フォルスコリン及びその誘導体の他、フォルスコリン関連物質を含有するコレウス・フォルスコリ等の植物の根からメタノール等の溶媒で抽出した粗抽出物を用いることも可能である。具体的には、フォルスコリン、14, 15-ジヒドロフォルスコリン、11 $\beta$ -ヒドロキシフォルスコリン、1, 6-ジアセチルフォルスコリン、7-デアセチルフォルスコリン、6-アセチル-7-デアセチルフォルスコリン、7-サクシニル-7-デアセチルフォルスコリン、7-ブチリル-7-デアセチルフォルスコリン、7-トルエンシルホニル-7-デアセチルフォルスコリン、6-ヘキサノイルフォルスコリン、1-ジエチルアミノメチル-6-アセチル-7-デアセチルフォルスコリン、フォルスコリン1, 9-炭酸塩、フォルスコリン1, 9-スルホン酸塩、フォルスコリン6, 7-炭酸塩、フォルスコリン1, 9; 6, 7-二炭酸塩等の1種または2種以上の混合物が例示される。

【0027】本発明では、これら成分【A】の一種または二種以上を組み合わせ用いることができる。

【0028】また本発明の成分【B】として用いるパントテン酸は、自然界に広く存在するビタミンB複合体の一種で、発酵、動植物からの抽出、化学合成により得ることができる。

【0029】本発明においてはパントテン酸の塩も使用でき、ナトリウム塩、カルシウム塩、銅塩等が例示される。

【0030】またパントテン酸の誘導体も使用でき、パントテニルアルコール等のアルコール型誘導体、パントテニルエチルエーテル、アセチルパントテニルエチルエーテル、ベンゾイルパントテニルエチルエーテル等のエーテル型誘導体、ジカルボエトキシパントテン酸エチルエステル等のエステル型誘導体、パンテテイン、パンテチン等の $\beta$ -メルカプトエチルアミンが結合した誘導体等の他、パントテン酸の生体内での活性型である補酵素A、およびその誘導体であるデスルホ補酵素A、8-(6-アミノヘキシル)アミノデスルホ補酵素A、8-プロモデスルホ補酵素A、3'-デホスホ補酵素A、 $\beta$ -ヒドロキシブチリル補酵素A等が例示される。また、補酵素A-S-S-補酵素A(補酵素A二分子の末端のSH基同士が酸化によりS-S結合した補酵素A二量体)も用いることができる。

【0031】また上記誘導体の塩も用いることができる。

【0032】本発明では、これら成分【B】の一種または二種以上を組み合わせ用いることができる。

【0033】本発明は前記成分【A】と成分【B】を併用して頭皮に直接施すことにより、格段に優れた白髪防止・改善効果を発揮するというものであり、毛髪用組成物中に成分【A】および成分【B】の化合物を任意の濃度で配合できる。通常は、製品形態、調製方法、使用頻度にもよるが成分【A】は、各種組成物中に0.001~5重量%(以下、%と略す)程度、好ましくは0.01~2%配合するのがよい。成分【B】は、各種組成物中に0.001~20%程度、好ましくは0.01~5%配合するのがよい。また、成分【A】および成分【B】とを任意の比率で用いることが出来るが、成分【A】/【B】を重量比で1/10000~10000/1、好ましくは1/1000~100/1、さらに好ましくは1/100~10/1の割合で用いるのがよい。

【0034】本発明の組成物には、上記の必須成分の他に、通常の化粧品に用いられる油分、界面活性剤、保湿剤、低級アルコール、増粘剤、酸化防止剤、キレート剤、使用感付与剤、pH調整剤、防腐剤、香料、色素等の原料も配合可能である。

【0035】具体的には、油分としては、オリーブ油、ホホバ油、硬化油等の油脂類、鯨ロウ、蜜ロウ、ラノリン等のロウ類、流動パラフィン、セレシン、スクワラン等の炭化水素類、ステアリン酸、オレイン酸等の脂肪酸類、セタノール、ステアリルアルコール、ラノリンアルコール、ヘキシルデカノール等のアルコール類、ミリスチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル等のエステル類等である。油分を白髪防止剤中0.5~85%含有させるのがよい。また、界面活性剤としては、ステアリン酸ナトリウム、セチル硫酸ナトリウム、ポリオキシエチレンラウリルエーテルリン酸、N-アシルグルタミン酸ナトリウム等のアニオン界面活性剤、塩化ステアリルジメチルベンジルアンモニウム、塩化ステアリルトリメチルアンモニウム等のカチオン界面活性剤、塩酸アルキルアミノエチルグリシン液、レシチン等の両性界面活性剤、モノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸ソルビタン、セスキオレイン酸ソルビタン、ショ糖脂肪酸エステル、メチルグルコシドモノ脂肪酸エステル、グルコースモノアルキルエーテル、モノステアリン酸プロピレングリコール、ポリオキシエチレンオレイルエーテル、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ポリオキシエチレンステアリルエーテル、ポリオキシエチレンオクチルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンニルフェニルエーテル、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、モノパルミチン酸ポリオキシエチレンソルビタン、ポリオキシエチレンヤシ脂肪酸モノエタノールアミド、

ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、イソステアリン酸ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステル、ピログルタミン酸イソステアリン酸ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、イソステアリン酸ポリオキシエチレングリセリル、トリイソステアリン酸ポリオキシエチレングリセリル、テトラオレイン酸ポリオキシエチレンソルビット、ポリオキシエチレンラノリン等の非イオン界面活性剤等を例示することができる。界面活性剤を白髪防止剤中0.1～15%含有させるのがよい。

【0036】さらに、保湿剤としては、グリセリン、1,3-ブチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、エチレングリコール等を、低級アルコールとしては、エタノール、イソプロパノール等を、使用感付与剤としては、エルーメントール、ニコチン酸ベンジル等を、増粘剤としては、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム等を、酸化防止剤としては、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、没食子酸プロピル等を、キレート剤としては、エデト酸ナトリウム、エタンヒドロキシジホスフェート等を、pH調整剤としては、クエン酸、クエン酸ナトリウム、ホウ酸、ホウ砂、リン酸-水素ナトリウム等を、防腐剤としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、デヒドロ酢酸、サリチル酸、安息香酸等をそれぞれ例示することができる。

【0037】また、必要に応じて他の薬効成分も配合可能である。具体的には、ビタミンA、ビタミンB<sub>12</sub>、ビタミンE、ピオチン等のビタミン類、チロシン、トリプトファン、フェニルアラニン等のアミノ酸類、ヒノキチオール、レゾルシン等の殺菌剤、コルチゾール、プロゲステロン等のホルモン剤、海藻、アロエ等からの抽出物等を配合することが出来、好ましくは白髪防止剤中0.001～3%添加するのがよい。なお、任意成分は、これらに限定されるものではない。上記必須成分と任意成分を適当に配合することにより、ヘアトニックタイプのアルコール製剤、クリーム、ローション、乳液、軟膏等外用できる剤型のものであればいずれでもよく、種々の製品形態で用いることができる。

【0038】具体的には、ヘアトニックタイプのアルコール製剤としては、上記必須成分〔A〕0.01～2%、必須成分〔B〕0.01～5%、低級アルコール15～98%、薬剤成分0～3%、保湿剤0～15%、界面活性剤0～8%、精製水1～85%、微量の香料を含有する組成物があげられ、ヘアクリームとしては、上記必須成分〔A〕0.01～2%、必須成分〔B〕0.01～5%、油分10～80%、界面活性剤0.5～15%、保湿剤0～15%、精製水15～80%、微量の防腐剤、微量の香料を含有する組成物が例示される。ま

た、乳液としては、上記必須成分〔A〕0.01～2%、必須成分〔B〕0.01～5%、油分5～30%、界面活性剤0.5～15%、保湿剤0～15%、精製水50～95%、微量の防腐剤、微量の香料を含有する組成物が例示される。

【0039】本発明の白髪防止剤が優れた白髪防止、改善作用を発揮する機構の詳細は鋭意検討中であるが、メラノサイトのチロシナーゼ活性を促進する機能を有する成分〔A〕と、後述の実施例からも明らかな通り、本発明で特定された成分〔B〕の毛包部メラノサイトに対する優れた細胞増殖促進機能とが相乗的に作用して、本発明の優れた白髪防止、改善効果を発揮するものと考えられ、このような相乗効果は、他の組合せでは容易に到達することができない。

【0040】また本発明の成分〔A〕および成分〔B〕の安全性について確認したところ、急性毒性、皮膚刺激性等の点で実用上特に問題は認められなかった。また、成分〔A〕と成分〔B〕との併用によっても同様に安全性の問題は認められなかった。

【0041】

【発明の効果】本発明によれば、頭皮に外用することにより、種々のタイプの白髪に対して優れた防止、改善効果を発揮し、皮膚に対する安全性の高い白髪防止剤が提供される。

【0042】従って、本発明の白髪防止剤は、毛髪に適用するための種々の形態、例えば化粧水あるいはヘアトニックタイプのアルコール製剤、クリーム、ローション、乳液、軟膏等の毛髪化粧料等、外用できる剤型のもので種々の形態で幅広く使用可能である。

【0043】さらに、液状形態のものは通常の噴射剤、炭酸ガス、酸素ガス、LPGなどと併用し、耐圧容器に充填することもできる。

【0044】次に実施例をあげて本発明をさらに詳細に説明する。なお本発明はこれによって限定されるものではない。

【0045】

【実施例】

#### 実施例1

ヒト毛髪から分離したメラノサイトの初代培養系（牛胎児血清5%を含むダルベッコのMEM培地中で培養）に成分〔A〕として、8-メトキシcAMP・2-アミノ-2-メチル-1,3-プロパンジオール塩（以下8-メトキシcAMP・AMPDと略す。）（表-1中No.25のMがAMPDとなった化合物）、8-メトキシエテノcAMP・Na（表-2中No.56の化合物）、またはフォルスコリンをそれぞれ単独で、あるいは成分〔B〕と組合わせて添加し、メラノサイトの増殖およびチロシナーゼ活性におよぼす影響を調べた。

【0046】成分〔B〕としてはパントテン酸カルシウム塩、パントテニルエチルエーテル、補酵素Aを用い

た。なお、メラノサイトの増殖性は放射性チミジンの細胞内への取り込み量により、またチロシナーゼ活性はポメランツの方法により求め、成分〔A〕および〔B〕を含まない場合の値を各々100(%)とし、相対値で表

した。結果を表-3に示した。

【0047】

【表5】

表 - 3

	成分〔A〕	成分〔B〕	メラノサイトの増殖性 (相対値：%)	メラノサイトのチロシナーゼ活性 (相対値：%)
比較例	なし	なし	100	100
	8-メトキシcAMP・AMPD 0.025%	なし	92	193
	8-メトキシエテノ cAMP・Na 0.025%		95	176
	フォルスコリン 0.005%		88	180
本発明	8-メトキシcAMP・AMPD 0.025%	パント ン酸・Ca 0.05%	205	240
	8-メトキシエテノ cAMP・Na 0.025%		182	223
	フォルスコリン 0.005%		198	215
	8-メトキシcAMP・AMPD 0.025%	パント ニルエチ ルエーテ ル 0.05%	196	236
	8-メトキシエテノ cAMP・Na 0.025%		175	229
	フォルスコリン 0.005%		191	231
	8-メトキシcAMP・AMPD 0.025%	補酵素A 0.01%	174	226
	8-メトキシエテノ cAMP・Na 0.025%		163	216
	フォルスコリン 0.005%		168	233

【0048】表-3から明らかなように、成分〔A〕として、8-メトキシcAMP・AMPD、8-メトキシエテノcAMP・Naまたはフォルスコリンを添加した場合は、いずれも顕著なチロシナーゼ活性の上昇が認

められたが、メラノサイトの増殖性はほとんど変化を示さなかった。これに対し、成分〔A〕に加えて成分〔B〕としてパントテン酸カルシウム塩、パントテニルエチルエーテル、補酵素Aを加えた場合は、さらにチロ

シナーゼ活性が上昇するとともに、メラノサイトの増殖性の著しい促進が認められた。

【0049】以上の結果から、本発明で特定した成分〔A〕と成分〔B〕を組合わせることによって、メラノサイトの増殖能とメラニン合成能が促進され、メラニン合成量が顕著に増加したことを示すものである。

#### 【0050】実施例2

白髪を有する健常な男性（30～49才）8名について白髪およびその周辺の頭皮をエタノールで消毒した後、抜毛し、毛球部の状態が活性期である白髪を選び、さらにメラニンを生産していないことを顕微鏡的に確認した。

【0051】次に成分〔A〕として、8-メトキシcAMP・Na（表-1中No. 25の化合物）またはフォルスコリンを単独で、あるいは成分〔B〕としてパンテ

テイン、パントテニルアルコールまたは補酵素Aと組合わせて牛胎児血清を20%含むダルベッコ修飾MEM培地中に添加し、上記白髪を加えて37℃で4日間回転培養した。

【0052】培養後、試料を通常の方法でホルマリン固定し、さらに脱水、キシレン透徹し、白髪毛球部におけるメラニン生成状態を顕微鏡で観察した。

【0053】なお、評価は被検成分毎にひとり当たり5本、8名で合計40本の白髪を用いて行い、結果は8名の全白髪本数に対してメラニンを生成した白髪本数の割合（＝メラニン生成率、%）で示した。結果を表-4に示した。

【0054】

【表6】

表 - 4

	成 分〔A〕	成 分〔B〕	メラニン生成率 (%)
比 較 例	な し	な し	0
	8-メトキシcAMP・Na 0.05%		29
	フォルスコリン 0.01%		26
本 発 明	8-メトキシcAMP・Na 0.05%	パンテテイン・ 0.1%	52
	フォルスコリン 0.01%		47
	8-メトキシcAMP・Na 0.05%	パントテニル アルコール 0.1%	49
	フォルスコリン 0.01%		50
	8-メトキシcAMP・Na 0.05%	補 酵 素 A 0.1%	55
	フォルスコリン 0.01%		46

【0055】表-4の結果から、本発明の成分〔A〕を単独で添加した場合に比べ、成分〔A〕と成分〔B〕を併用した場合に顕著なメラニンの再生産が認められた。

【0056】以上の結果は、本発明の有効成分の組合せがヒト白髪において、より優れたメラニン色素再生産作

用、すなわち白髪改善作用を有することを示すものである。

#### 【0057】実施例3

本発明の白髪防止剤について、白毛の発生に対する抑制効果を評価した。動物に強いストレスを負荷してメラノ

サイトを不活性化した状態を作り出し、白毛を発生させるとともに、その過程で本発明の有効成分を配合した毛髪用組成物が、白毛の発生に対してどのような抑制効果を発揮するかを検討した。

【0058】すなわち、ブラックマウス11匹を1群とし、背部を脱毛後、白毛が発生するストレスを断続的に負荷しながら、表-5に示した組成のヘアトニック(A

~I)を調製して、各0.05gを毎日2回、背部に塗布した。1ヶ月後、再生した一定面積の毛を採取し、全毛数に対する白毛発生率(%)を測定した。

【0059】表-5に組成を示すが、表中の数字は配合量(重量%)である(以下同じ)。

【0060】

【表7】

表 - 5

成 分	比 較 例				本 発 明 例				
	A	B	C	D	E	F	G	H	I
95%エタノール	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0
ソルビタンセスキオレート	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
POE(50)硬化ヒマシ油	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
8-メトキシcAMP・AMPD	—	0.5	—	—	0.5	0.5	—	—	—
8-メトキシ-エデノ- cAMP・Na	—	—	0.5	—	—	—	0.5	—	—
フォルスコリン	—	—	—	0.5	—	—	—	0.5	0.5
パントテン酸・Ca	—	—	—	—	1.0	—	1.0	—	—
ベンゾイルパントテニル エチルエーテル	—	—	—	—	—	1.0	—	1.0	—
補酵素A	—	—	—	—	—	—	—	—	1.0
精 製 水	バランス	バランス	バランス	バランス	バランス	バランス	バランス	バランス	バランス
白毛発生率 (%)	17.1	7.9	8.7	8.5	4.3	4.7	5.8	5.4	5.2

【0061】表-5の結果からわかるように、本発明の有効成分[A]を単独で用いた場合に比べ、成分[A]と成分[B]を併用した場合には、白毛の発生を抑制する効果が顕著であることが認められた。

【0062】このことは、本発明の成分[A]と成分[B]の併用により、メラノサイトの不活性化を防止し、あるいは不活性化されたメラノサイトを活性化することにより、白髪の発生を効果的に防止、改善すること

を示している。

【0063】実施例4

本発明の成分〔A〕の1種である8-メトキシcAMP・AMPDと成分〔B〕の1種であるパントテニルエチルエーテルを用いて表-6に示すヘアトニックタイプの白髪防止剤を調製した。

【0064】すなわち、表-6に示す成分1に成分2～

表 - 6

成 分		本発明品	比 較 例
1	95%エタノール	30.0	30.0
2	1-メントール	0.1	0.1
3	ソルビタンセスキオレート	0.5	0.5
4	POE(60)ソルビットテトラオレート	4.0	4.0
5	8-メトキシcAMP・AMPD	0.3	0.3
6	パントテニルエチルエーテル	1.0	—
7	香 料	微 量	微 量
8	精 製 水	バランス	バランス

【0066】このようにして調製した白髪防止剤を、白髪のある8名の男女(32～59才)に1日2回(朝、夜)、連続3ヶ月間、本発明品と比較例のそれぞれをハーフヘッド法で左右の頭皮に別々に使用させ、塗布部位の状態を試験前後で比較し、白髪改善の程度を白髪率の

表 - 7

	本発明品が よ い	本発明品が ややよい	同 等	比較例が ややよい	比較例が よ い
白髪改善効果	4	2	1	1	0

【0069】表-7の結果から、8-メトキシcAMP・AMPDとパントテニルエチルエーテルを配合した本発明の白髪防止剤は比較例と比べて、白髪の量を少なくすることができ、顕著な白髪改善効果を示すことがわかる。

【0070】なお、上記白髪防止剤の3ヶ月間の使用中及び使用後においても、皮膚の状態に異常な症状は特に認められなかった。

【0071】実施例5

次に本発明の有効成分〔A〕の1種であるフォルスコリ

4及び成分7を加えて均一に溶解し、これとは別に成分8に成分5及び6を加えて均一に溶解した溶液を調製した。この溶液に前記エタノール溶液(成分1～4及び成分7)を加えて均一に溶解した。

【0065】

【表8】

変化で評価した。

【0067】結果を表-7に示す。

【0068】

【表9】

ンと有効成分〔B〕の1種である補酵素Aを用いて表-8に示すヘアトニックタイプの白髪防止剤を調製した。

【0072】すなわち、表-8に示す成分1に成分2～5及び成分7を加えて均一に溶解し、これとは別に成分8に成分6を加えて均一に溶解した溶液を調製した。この溶液に前記エタノール溶液(成分1～5及び成分7)を加えて均一に溶解した。

【0073】

【表10】

表 - 8

成 分		本 発 明 品	比 較 例
1	95%エタノール	50.0	50.0
2	1-メントール	0.1	0.1
3	ソルビタンセスキオレート	1.0	1.0
4	POE(50)硬化ヒマシ油	4.0	4.0
5	フォルスコリン	0.5	0.5
6	補酵素A	0.1	—
7	香 料	微 量	微 量
8	精 製 水	バランス	バランス

【0074】このようにして調製した白髪防止剤を用いて、実施例4と同様の方法で白髪改善効果を判定した。

【0075】結果を表-9に示す。

【0076】

【表11】

表 - 9

	本発明品が よ い	本発明品が ややよい	同 等	比較例が ややよい	比較例が よ い
白髪改善効果	3	1	3	0	1

【0077】表-9の結果から、フォルスコリンと補酵素Aを配合した本発明の白髪防止剤は比較例と比べて、白髪の量を少なくすることができ、顕著な白髪改善効果を示すことがわかる。

【0078】なお、上記白髪防止剤の3ヶ月間の使用中及び使用後においても、皮膚の状態に異常な症状は特に認められなかった。

#### 【0079】実施例6

実施例4で用いた8-メトキシcAMP・AMPDの代わりに8-ブチルチオcAMP・Na（表-1中No. 8の化合物）、8-エチルヒドロキシチオcAMP・Na（表-1中No. 11の化合物）、8-ベンジルチオcAMP・Na（表-1中No. 20の化合物）、8-

エトキシcAMP・ブチルアンモニウム（表-1中No. 26のMがブチルアンモニウムとなった化合物）、8-メチルアミノcAMP・K（表-1中No. 33のMがカリウムとなった化合物）、1-エチルcAMP・Na（表-1中No. 38の化合物）、エテノ- cAMP・Na（表-2中No. 50の化合物）を、またパントテニルエチルエーテルの代わりに、アセチルパントテニルエチルエーテル、ベンゾイルパントテニルエチルエーテルを配合した表-10に示すヘアトニックタイプの白髪防止剤（A～G）を調製した。

【0080】

【表12】



表 - 10

成 分	本 発 明 品						
	A	B	C	D	E	F	G
95%エタノール	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
1-メントール	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
ソルビタンセスキオレート	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
POE(60)ソルビットテトラオレート	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
8-ブチルチオcAMP・Na	0.5	—	—	—	—	—	—
8-エチルヒドロキシチオcAMP・Na	—	0.5	—	—	—	—	—
8-ベンジルチオcAMP・Na	—	—	0.5	—	—	—	—
8-エトキシcAMP・ブチルアンモニウム	—	—	—	0.5	—	—	—
8-メチルアミノcAMP・K	—	—	—	—	0.5	—	—
1-エチルcAMP・Na	—	—	—	—	—	0.5	—
エデノ-cAMP・Na	—	—	—	—	—	—	0.5
アセチルパントテニルエチルエーテル	1.0	—	—	1.0	1.0	—	—
ベンゾイルパントテニルエチルエーテル	—	1.0	1.0	—	—	1.0	1.0
香 料	微量	微量	微量	微量	微量	微量	微量
精 製 水	バランス	バランス	バランス	バランス	バランス	バランス	バランス

【0081】実施例4と同様の方法でこれら製剤を評価したところ、実施例4とほぼ同等の白髪改善効果が得られた。

【0082】実施例7

表-11に示す成分1~6を70℃で加熱溶解した。一方、成分7~15を70℃で加熱溶解し、前記油脂溶液

(成分1~6)を添加し、乳化させた後、冷却しながら、途中で成分16を加えて室温まで冷却し、乳液タイプの白髪防止剤(A~C)を調製した。

【0083】

【表13】

表 - 11

		本 発 明 品		
		A	B	C
1	流動パラフィン（#70）	10.0	10.0	10.0
2	イソステアリン酸イソプロピル	2.0	2.0	2.0
3	ソルビタンセスキオレート	0.5	0.5	0.5
4	ステアリン酸	2.0	2.0	2.0
5	POE(20)ステアリルエーテル	0.7	0.7	0.7
6	パラオキシ安息香酸ブチル	0.1	0.1	0.1
7	8-メトキシcAMP・AMPD	0.3	0.3	0.3
8	パントテン酸・Ca	1.0	—	—
9	パントテニルエチルエーテル	—	1.0	—
10	補酵素A-S-S-補酵素A	—	—	1.0
11	グリセリン	2.0	2.0	2.0
12	カーボボール941	0.1	0.1	0.1
13	95%エタノール	10.0	10.0	10.0
14	パラオキシ安息香酸メチル	0.1	0.1	0.1
15	精製水	バランス	バランス	バランス
16	香料	微量	微量	微量

【0084】実施例4と同様の方法でこれら製剤を評価したところ、実施例4とほぼ同等の白髪改善効果が得られた。

## 【手続補正書】

【提出日】平成6年2月4日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0018

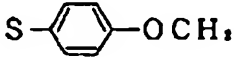
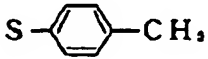
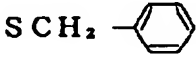
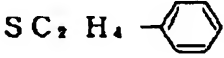
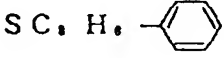
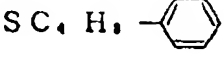
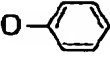
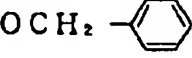
【補正方法】変更

【補正内容】

【0018】

【表2】

表 - 1 (続き)

No.	式	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	M
18	(I)		N	Na
19			N	Na
20			N	Na
21			N	Na
22			N	Na
23			N	Na
24		OH	N	Na
25		OCH <sub>3</sub>	N	Na
26		OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N	Na
27		OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	N	Na
28		<u>OC<sub>4</sub>H<sub>9</sub></u>	N	Na
29		OC <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	N	Na
30		OC <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	N	Na
31			N	Na
32			N	Na

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0036

【補正方法】変更

【補正内容】

【0036】さらに、保湿剤としては、グリセリン、1, 3-ブチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、エチレングリコール等を、低

級アルコールとしては、エタノール、イソプロパノール等を、使用感付与剤としては、エルーメントール、ニコチン酸ベンジル等を、増粘剤としては、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム等を、酸化防止剤としては、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、没食子酸プロピル等を、キレート剤としては、エドト酸二ナトリウム、エタンヒドロキシジホスフェート等を、pH調整剤として

は、クエン酸、クエン酸ナトリウム、ホウ酸、ホウ砂、  
リン酸一水素ナトリウム等を、防腐剤としては、パラオ  
キシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、デヒ  
ドロ酢酸、サリチル酸、安息香酸等をそれぞれ例示する  
ことができる。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0083

【補正方法】変更

【補正内容】

【0083】

【表13】

表 - 11

成 分		本 発 明 品		
		A	B	C
1	流動パラフィン（#70）	10.0	10.0	10.0
2	イソステアリン酸イソプロピル	2.0	2.0	2.0
3	ソルビタンセスキオレート	0.5	0.5	0.5
4	ステアリン酸	2.0	2.0	2.0
5	POE (20)ステアリルエーテル	0.7	0.7	0.7
6	パラオキシ安息香酸ブチル	0.1	0.1	0.1
7	8-メトキシcAMP・AMPD	0.3	0.3	0.3
8	パントテン酸・Ca	1.0	—	—
9	パントテニルエチルエーテル	—	1.0	—
10	補酵素A-S-S-補酵素A	—	—	0.1
11	グリセリン	2.0	2.0	2.0
12	カーボボール941	0.1	0.1	0.1
13	95%エタノール	10.0	10.0	10.0
14	パラオキシ安息香酸メチル	0.1	0.1	0.1
15	精製水	バランス	バランス	バランス
16	香料	微量	微量	微量